

新規活性物質の製法

特 願 昭 39-15370
出 願 日 昭 39. 3. 21
優先権主張 1963. 3. 21 (スイス国)
3603/63
発 明 者 エルンスト・ゴイマン
スイス国チューリッヒ・バルクリ
ング39
同 フラディミル・ブレログ
スイス国チューリッヒ・ウニフェ
ルジテート・ストラッセ6
同 エルンスト・フィシエル
スイス国バーゼル市アウグステイ
ネルガーセ3
出 願 人 テバ・リミテッド
スイス国バーゼル市クリベックス
トラッセ141
代 理 者 バウル・パウマン
同 アンドレ・ヘーン
代 理 人 弁理士 中島宣彦

図面の簡単な説明

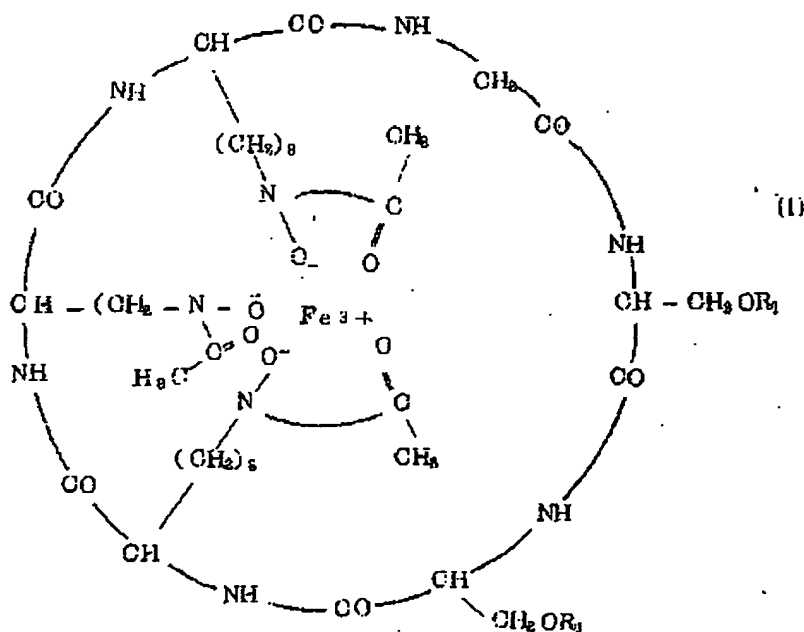
図面の第1図は後記一般式(1)においてR₁がア

セチル基でありR₂がメチル基である0,0'-ジアセチルーフエリクリシンの臭化カリウム中における赤外線吸収スペクトルを示し、第2図は0,0'-ジアセチルーフエリクリシンの臭化カリウム中における赤外線吸収スペクトルを示し、第3図は後記一般式(1)においてR₁が水素原子でありR₂がエチル基であるフェリクリシンの臭化カリウム中における赤外線吸収スペクトルを示す。発明の詳細な説明

本発明は成長促進物質フェリクリシンおよびデスフェリクリシンの新規誘導体の製法に関する。新規誘導体の分析はフェリクリシンの構造についてさらに多くの知識を寄与するものである。これら誘導体はフェリクリシンおよびデスフェリクリシンと同様の生物学的作用を有する。

すなわちこれらの鉄含有物質は抗貧血作用を有し、人体用あるいは動物用医薬としてまたは食品添加物として使用することができる。一方鉄を含有しない化合物は病理学的な鉄の沈着が起る場合たとえば血色素症(haemochromatosis)およびヘモシデリン沈着症(haemosiderosis)の際に使用することができる。

新規誘導体は一般式



または相当する鉄を含有しない化合物（前記式中の Fe^{3+} イオンが5個の水素原子で置換されてヒドロキシアルキルアミン基が生成したもの）の一般式で表わされる。前記一般式において、 R_1 はアシル基ことに低級アルカノイル基である。前記誘導体はフェリクリシンをアシル化剤で処理し、そして所望により、得られた化合物から鉄を除去することによつて得られる。

アシル化剤による処理は公知の方法例えば酸ハロゲン化物または酸無水物を用いて行う。

鉄を含有しない化合物に変えるには、鉄錯化合物を鉄錯化合物質例えば8-ヒドロキシキノリン、または塩基または酸で処理する。

次に実施例によつて本発明を説明する。

例

a. メタノール50ml中のフェリクリシン3.0gを30分間隔で無水酢酸の60ml、30mlおよび30mlで処理し、次に（水道水で冷却しながら）15℃で5時間かきまぜる。反応混合物を減圧下で蒸発して、残渣をメタノール約20ml中に溶解し、そして生成物をエーテルで沈殿させる。得られた橙褐色無定形粉末を塩化カルシウム上で減圧下乾燥する。生成物は0,0'-ジアセチルフェリクリシンでその収量は3.33gである。（第1図参照。 R_1 = アセチル基、 R_2 = メチル基。）この化合物の臭化カリウム中における赤外線吸収スペクトルを第1図に示す。鉄錯化合物の構造はデスフェリ化合物の

NMR（核磁気共鳴）スペクトルから明らかにすることができる。このデスフェリ化合物は $\delta = 2.15 \text{ ppm}$ においてデスフェリクリシンのスペクトルにも存在する3個のN-アセチル基（9個の水素原子）の単一吸収とは別に、 $\delta = 2.10 \text{ ppm}$ において6個のプロトンに相当し2個のO-アセチル基に帰因するに相違ないもう1つの単一吸収帯を示す。この特徴はデスフェリーフェリクリシンには欠けているものである。ペーパー・クロマトグラフィでは、アセチル化生成物は原料よりも高い R_f 値を示す。

	系 I ろ紙上	系 II クロマト板 シリカゲル	系 III
フェリクリシン	0.40	0.170	0.36
ジアセチル誘導体	0.61	0.225	0.61

系 I : n-ブタノール+氷酢酸+水 4 : 1 : 1

系 II : 第3ブタノール+0.004 N塩酸+塩化ナトリウム飽和水溶液 2 : 1 : 1。アセトン+

水+塩化ナトリウム飽和水溶液 6 : 3 : 1
に含浸させた紙。

b. 前記アセチル化生成物の1.50gを水50ml中に溶解し、これにメタノール20ml中8-ヒドロキシキノリン2.0gの溶液を加える。この混合物を室温で24時間かきまぜる。次に黒色の沈殿を濾去し、淡黄色の濾液をクロロホルムで5回抽出して過剰の反応剤を取り除く。この水溶液を減圧下で蒸発するとほとんど無色の粉末状残渣1.30gが得られ、これは実質上純粋なデスフェリ化合物0,0'-ジアセチルフェリクリシンである。第2図はこの化合物の臭化カリウム中における赤外線吸収スペクトルを示す。重水中におけるNMRスペクトルは次のとおりである。

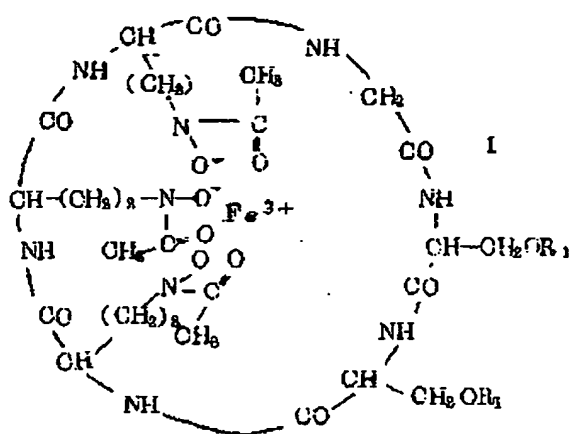
$\delta (\text{ppm})$	吸収帯	水素原子の数	分類
1.77	b	12	ヒドロキソールニチン基の β -および γ - CH_2
2.10	s	6	2個のO-アセチル基
2.14	s	9	3個のN-アセチル基
3.66	b	6	ヒドロキソールニチン基の δ - CH_2
3.95	b	2	グリニン基の CH_2
4.5	b	9	セリン基およびヒドロキソールニチン基の α - CH -セリンの β - CH_2 基

以上本発明について詳細に説明したが、本発明の実施の態様を要約して記載すると次の通りである。

1. アシル化剤として低級アルカン酸から誘導されたものを用い、後記特許請求の範囲1および2に記載の方法。
2. フェリクリシンを低級アルカン酸のハロゲン化物または無水物でアシル化する、後記特許請求の範囲1および2あるいは前項1に記載の方法。
3. フェリクリシンを無水酢酸でアセチル化し、そして0,0'-ジアセチルフェリクリシンを単離する、後記特許請求の範囲1および2あるいは前項1および2に記載の方法。
4. 鉄を8-ヒドロキシキノリンによつて除去する、後記特許請求の範囲2に記載の方法。

特許請求の範囲

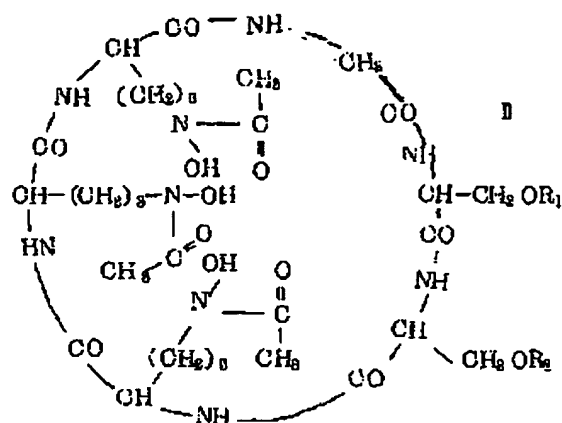
1. フェリクリシンをアシル化剤で処理することからなる、式



(式中、 R_1 はアシル基である)

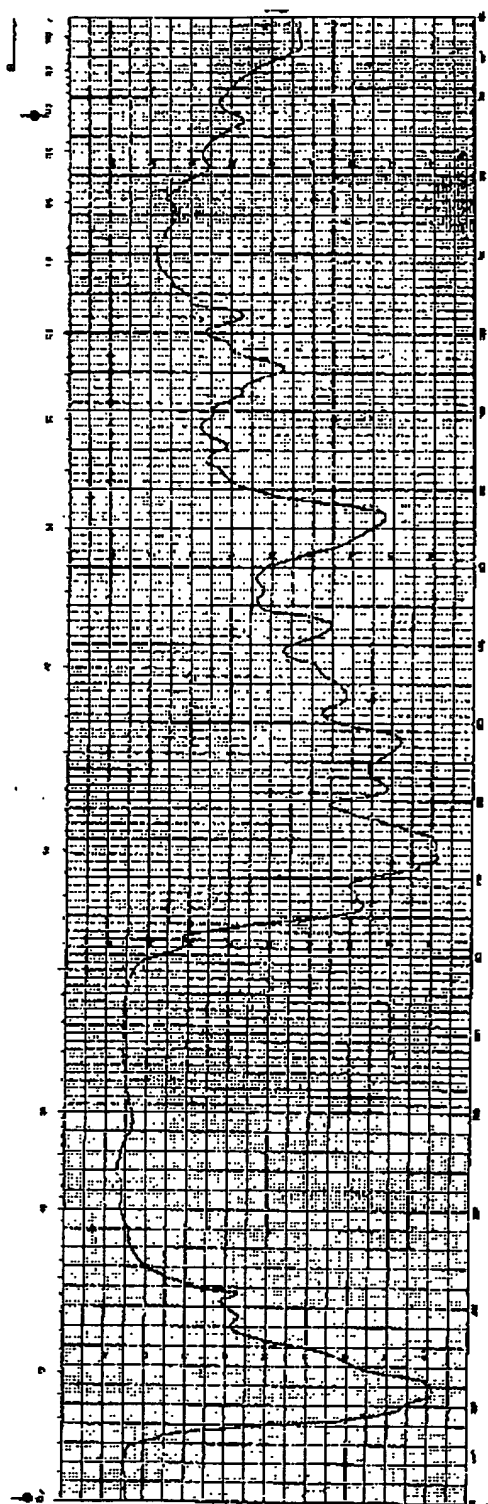
で表わされるフェリクリシンの新規誘導体の製法。

2 フェリクリシンをアシル化剤で処理し、得られた鉄含有化合物から鉄を酸、塩基あるいは鉄結合剤によつて除去することからなる、式

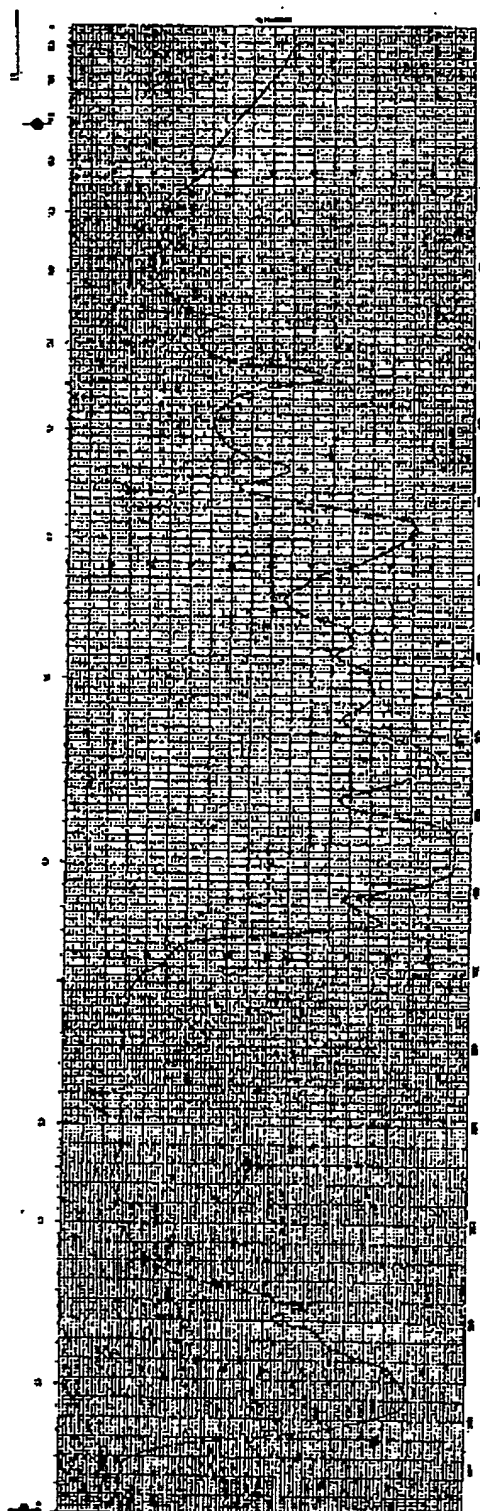


(式中、 R_2 はアシル基である)

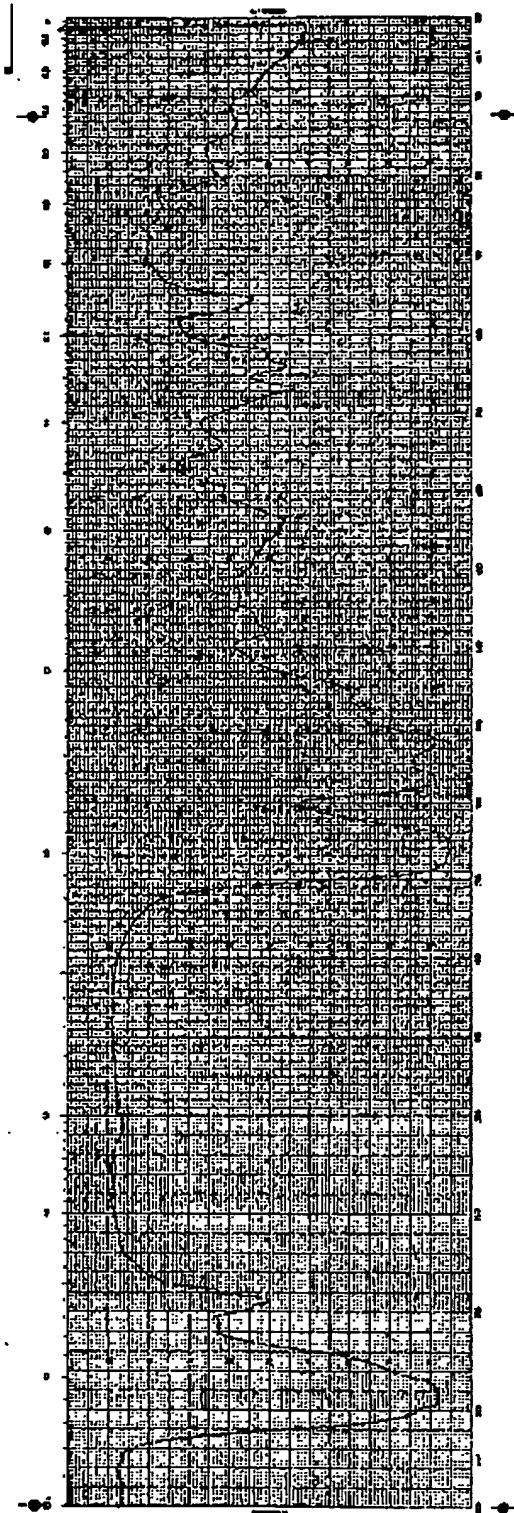
で表わされるデスフェリクリシンの新規誘導体の製法。



第 1 図



第 2 図



第 3 図